

Современные методы лабораторной диагностики перипротезных инфекций: возможности и ограничения

П.В. Ильясов¹, О.В. Грибкова¹, Е.А. Воронова², Д.С. Кудашев¹, М.Ю. Сефединова¹, В.А. Улиanova¹, А.В. Козлов¹, А.В. Лямин¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

²АО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и дитя», Россия, 443067, Самара, ул. Энтузиастов, 29

Реферат. Введение. Перипротезная инфекция является одним из самых тяжелых и дорогостоящих осложнений при артрапластике, частота которого варьируется от 0,3% до 3,3% случаев при первичной замене сустава и от 5,9% до 13,6% при ревизионных операциях. Несмотря на то, что основной причиной развития перипротезных инфекций являются бактериальные патогены, а выявление микроорганизмов из клинического материала является важным диагностическим критерием, методы микробиологического исследования имеют ограничения, основное из которых – временной фактор. Таким образом, возникает потребность поиска наиболее оптимального лабораторного маркера с возможностью интраоперационного применения. **Цель исследования** – провести анализ литературных данных, посвященных методам лабораторной диагностики перипротезных инфекций. **Материал и методы.** В обзоре приведены данные зарубежных и отечественных исследований, опубликованных в базах данных PubMed, Cyberleninka и Google Scholar. Отбор исследований проводился среди литературных источников, опубликованных до 2025 года. Включению подлежали: оригинальные исследования, обзоры литературы, мета-анализы, посвященные диагностике перипротезной инфекции. **Результаты и их обсуждение.** Наиболее частыми микроорганизмами, вызывающими перипротезные инфекции являются *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки и *Cutibacterium acnes*. Однако микробиологическое исследование требует много времени, зависит от возможностей лаборатории и опыта ее сотрудников. В связи с этим, оптимальным является применение альфа-дефензина и лейкоцитарной эстеразы в качестве маркеров перипротезных инфекций. Данные тесты характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью, просты в проведении и позволяют получить результат в течение нескольких минут. **Выводы.** Лейкоцитарная эстераза и альфа-дефензин являются оптимальными маркерами перипротезной инфекции для интраоперационного применения, а мультиплексная полимеразная цепная реакция – метод, который можно эффективно использовать наряду с классическим бактериологическим анализом для идентификации возбудителя в синовиальной жидкости и определения его лекарственной устойчивости при постоперационном исследовании.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, синовиальная жидкость, биомаркеры, лейкоцитарная эстераза, альфа-дефензин.

Для цитирования: Ильясов П.В., Грибкова О.В., Воронова Е.А., [и др.]. Современные методы лабораторной диагностики перипротезных инфекций: возможности и ограничения // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 6. – С.115–122. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(6).115-122.

Advanced laboratory techniques for diagnosing periprosthetic infections: Capabilities and constraints

Pavel V. Iliasov¹, Olga V. Gribkova¹, Elena A. Voronova², Dmitry S. Kudashev¹, Maria Yu. Sefedinova¹, Viktoria A. Ulianova¹, Andrei V. Kozlov¹, Artem V. Lyamin¹

¹Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya str., 443099 Samara, Russia

²JSC Medical Company IDK, Mother-and-Child Group of Companies, 29 Entuziastov str., 443067 Samara, Russia

Abstract. Introduction. Periprosthetic infection is one of the most severe and expensive complications of arthroplasty, with an incidence ranging from 0.3% to 3.3% of cases in primary joint replacement and from 5.9% to 13.6% in revision surgeries. Despite the fact that periprosthetic infections are mostly caused by bacterial pathogens and the detection of microorganisms in clinical material is an important diagnostic criterion, microbiological research methods have some constraints, the most important one being the time factor. Thus, there is a need for finding the most optimal laboratory marker that can be used intraoperatively. **Aim.** To analyze the literature data on laboratory diagnostic techniques developed to detect periprosthetic infections. **Materials and Methods.** The review presents data from foreign and domestic studies published in the PubMed, Cyberleninka, and Google Scholar databases. The studies were selected among literary sources published before 2025. The following were subject to inclusion: Original studies, literature reviews, and meta-analyses, all dealing with the diagnosis of periprosthetic infection. **Results and Discussion.** The most common microorganisms causing periprosthetic infections are *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, and *Cutibacterium acnes*. However, microbiological testing is time-consuming and depends on the laboratory's capabilities and its staff's experience. In this regard, it is optimal to use alpha-defensin and leukocyte esterase as the markers of periprosthetic infections. These tests are characterized by high sensitivity and specificity, easy to perform, and provide results within a few minutes. **Conclusions.** Leukocyte esterase and alpha-defensin are optimal periprosthetic joint infection markers for intraoperative use, and multiplex polymerase chain reaction is the technique that can be

effectively used along with classical bacteriological analysis to identify the pathogen in synovial fluid and determine its drug resistance during postoperative examination.

Keywords: periprosthetic infection, synovial fluid, biomarkers, leukocyte esterase, alpha-defensin

For citation: Iliasov, P.V.; Gribkova, O.V.; Voronova, E.A.; et al. Advanced laboratory techniques for diagnosing periprosthetic infections: Capabilities and constraints. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (6), 115-122. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(6).115-122.

Введение. Перипротезные инфекции (ППИ) являются известным осложнением при артрапластике суставов, их частота составляет, по разным работам, 0,3%-3,3% при первичной замене сустава [1, 2], 5,9-13,6% при ревизионных операциях, причем частота рецидивов ППИ составляет 18%-32%, а пятилетняя смертность из-за неудачных ревизий – 21-26% [3]. Факторами риска развития ППИ считаются сахарный диабет, ожирение, ВИЧ-инфекцию, онкологические заболевания, иммуносупрессию вследствие заболеваний или приема медикаментов, ревматические заболевания, возраст более 65 лет, инфекцию мочевыделительной системы, хронические болезни почек в стадии декомпенсации, а также предшествующие операции и послеоперационные осложнения в области эндопротезирования [4]. Существуют системы балльной оценки, позволяющие приблизительно прогнозировать вероятность ППИ, в частности, хирургический показатель Национальной системы эпиднадзора за нозокомиальными инфекциями США (National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System surgical score), предоперационного показателя Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists (ASA) preoperative assessment score) и показателя ППИ клиники Мейо (Mayo PJI score) [2]. Однако, важным диагностическим критерием остается своевременное выявление лабораторных маркеров инфекционно-воспалительного процесса.

Цель исследования.

Провести анализ литературных данных, посвященных методам лабораторной диагностики перипротезных инфекций.

Материалы и методы.

В обзоре приведены данные зарубежных и отечественных исследований, опубликованных в базах данных PubMed, Cyberleninka и Google Scholar. Отбор исследований проводился среди литературных источников, опубликованных до 2025 года. Включению подлежали: оригинальные исследования, обзоры литературы, мета-анализы, посвященные диагностике перипротезной инфекции.

Результаты и их обсуждение.

Этиологическим фактором ППИ являются различные микроорганизмы, при этом отмечено, что при инфекциях тазобедренного и коленного суставов основными возбудителями являются *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки (26-60% случаев в различных работах), виды *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., реже *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Actinomyces* spp.. Представители порядка Enterobacterales, в том числе *Escherichia coli*, а также другие грамотрицательные микроорганизмы, включая *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*

baumannii встречаются в 10%-25% случаев. В то же время, при инфекциях плечевого сустава одним из основных возбудителей является *Cutibacterium acnes*. Намного реже ППИ могут быть вызваны другими патогенами, в том числе представителями родов *Corynebacterium*, *Brucella*, *Pasteurella*, а также *Mycobacterium tuberculosis* complex и другими микобактериями [1-3, 5]. В значительном проценте случаев (до 35%) ППИ вызваны микст-инфекциами, причем такие инфекции обычно развиваются в течение 90 суток с момента операции и наиболее часто включают такие патогены, как *Staphylococcus aureus*, виды *Enterococcus* spp. и аэробные грамотрицательные бактерии, в том числе *Pseudomonas aeruginosa* и представители семейства *Moraxellaceae* [6]. Реже встречаются инфекции, вызванные дрожжевыми грибами рода *Candida* и мицелиальными грибами рода *Aspergillus* [2]. В статье Frank et al. при двухэтапной ревизии микроорганизмы обнаруживались более чем в 80% случаев, причем в 16-21% случаев выявляли полимикробные инфекции [7]. Следует учитывать также время формирования ППИ – при инфицировании *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. инфекция может развиться в первые месяцы после имплантации, в то время как при вовлечении коагулазонегативных стафилококков или *Cutibacterium acnes* процесс может занять до 3 лет [8].

Микроорганизмы могут попадать в будущий очаг инфекции как непосредственно при операции, так и гематогенным путем из отдаленного очага, хотя такие случаи встречаются намного реже и большей частью обусловлены *Staphylococcus aureus* [9]. Кроме того, возможна реактивация латентной ранее существовавшей инфекции. Так, Tsukayama et al. различают четыре группы перипротезных инфекций по скорости развития патологии: 1) ППИ, позволяющие выделить патоген непосредственно при операции, 2) ППИ, возникающие в первые 4 недели после операции, 2) более поздние хронические инфекции и 4) острые гематогенные ППИ [10]. Для течения большого процента ППИ характерно формирование биопленок, что позволяет бактериям эффективно избегать уничтожения иммунной системой, защищаясь от неблагоприятных факторов внешней среды, в том числе антибактериальных препаратов и затрудняет их обнаружение при исследованиях [11].

В патогенез ППИ вовлечены иммунные клетки – макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, супрессорные клетки миелоидного происхождения и т.д., которые привлекаются в очаг инфекции, производят провоспалительные цитокины и хемокины и в конечном итоге формируют процесс воспаления, который не только не устраняет инфекцию, но и оказывает повреждающее действие на местном и системном уровне. Основным эфекторным кле-

точным звеном иммунной системы, вовлекаемым в ППИ, являются нейтрофилы, составляющие основную часть полиморфноядерных лейкоцитов (PMN), причем их присутствие является достаточно надежным индикатором наличия инфекции даже в случаях отрицательного микробиологического исследования [12, 13]. Именно по этой причине большинство авторов и руководств рассматривают оценки количества лейкоцитов и процента PMN в синовиальной жидкости, а также уровня альфа-дефензина и активности лейкоцитарной эстеразы (ЛЭ), коррелирующие с количеством нейтрофилов, в качестве значимых показателей при диагностике ППИ.

В большинстве работ по диагностике ППИ уделяется внимание непосредственному обнаружению патогенов в гнойном отделяемом, синовиальной жидкости, деталях протеза и пораженных тканях. Такое обнаружение, как правило, выполняется при помощи культуральных исследований. Также иногда практикуется окрашивание образцов по Граму с последующей микроскопией [14], однако эффективность этого подхода сомнительна [15]. К сожалению, склонность патогенных микроорганизмов к образованию биопленок часто затрудняет микроскопические исследования, и частота ложноотрицательного результата может составлять до 25% [16]. Вместе с тем, установлено, что ультразвуковая обработка биоматериала перед посевом способствует разрушению биопленок и позволяет выявить возбудителей во многих сомнительных и культуронегативных случаях [17]. В качестве альтернативы, для разрушения биопленок иногда предлагают применять химические агенты, например, дитиотрейтол, что также повышает эффективность выявления возбудителей [18]. Другие случаи ложноотрицательных результатов микробиологического анализа бывают связаны с вовлечением в инфекционный процесс редких возбудителей – грибов, микобактерий, несигнегнойных псевдомонад, лактобацилл, уреаплазм и других «нестандартных» или труднокультивируемых патогенов [19, 20]. При этом микробиологический метод требует достаточно высокой квалификации исполнителя, не всегда поддается стандартизации и, в ряде случаев, предусматривает длительное (до 14 суток) инкубирование культур для роста и идентификации бактерий.

Помимо непосредственного посева клинического материала и выявления патогенов, в некоторых работах описано обнаружение антител против белков *Staphylococcus aureus* и других бактерий, в частности, глюказаминидазы, аутолизинов, бактериальных токсинов и т.д. [21].

В настоящее время для обнаружения и идентификации патогенных микроорганизмов все чаще применяют различные варианты полимеразной цепной реакции (ПЦР), включая мультиплексную ПЦР с использованием специализированных панелей позволяющих, помимо таксономической принадлежности, также выявлять гены резистентности к определенным антибиотикам (van A/B, tec A, vim и т.д.) [22, 23]. Данные тест-системы хорошо себя показали при выявлении возбудителей, обуславливающих культуроотрицательные ППИ. В числе прочего, они

позволяют оценивать общую бактериальную массу в образце и долю каждого выявленного микроорганизма в ней. При этом в случае обнаружения высоких значений бактериальной массы можно сделать косвенный вывод о наличии инфекции даже при отсутствии явного возбудителя.

Молекулярно-генетические методы не требуют культивирования и позволяют выявлять возбудителей ППИ с высокой достоверностью [5, 20]. Кроме того, при использовании готовых тест-систем ПЦР позволяет выявлять возбудителей инфекции, в том числе труднокультивируемых и некультивируемых микроорганизмов, в течение нескольких часов. Это может иметь критическое значение для выбора дальнейшей тактики во время ревизионной операции и исхода терапии.

При создании специализированных тест-систем для выявления ППИ с использованием метода ПЦР необходимо учитывать специфическую природу биологических образцов (крови, синовиальной жидкости и оклопротезных тканей), вероятное наличие биопленок, а также обращать особое внимание на качество и чистоту ДНК-полимеразы. Так, отмечено, что плохо очищенные препараты ДНК-полимеразы, рекомбинантно продуцированной в *E. coli*, могут содержать фрагменты ДНК этой бактерии и, соответственно, давать ложноположительный сигнал на энтеробактерии.

Вместе с тем, диагностика ППИ не ограничивается непосредственным обнаружением микроорганизма-возбудителя и носит более комплексный характер. Использование методов радиографической визуализации, включая сцинтиграфию, компьютерную томографию (КТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с 18-фтордезоксиглюкозой, а также магнитно-резонансную томографию (МРТ), позволяет установить степень поражения тканей, но в большинстве случаев не дает достоверного ответа на вопрос о наличии/отсутствии/таксономической принадлежности/резистентности возбудителя и в целом считается малопригодным для диагностики ППИ [4]. Напротив, различные подходы с использованием гематологических и биохимических показателей являются объектом интенсивных исследований и совершаются на протяжении десятилетий. Постепенно в клиническую практику вошли ряд показателей, которые можно считать достаточно надежными биомаркерами ППИ. Важным аспектом стало введение критерии общества исследований инфекций опорно-мышечного аппарата (Musculoskeletal Infection Society, MSIS) в 2011 г. [24]. Они предусматривали наличие свища и два положительных результата бактериологического посева синовиальной жидкости или оклопротезных тканей, а также повышенные СОЭ и С-реактивный белок (СРБ), количество лейкоцитов и процент нейтрофилов в синовиальной жидкости и присутствие гноя в пораженном суставе. Аналогичные критерии для диагностики ППИ, опубликованные как Руководство по диагностике и профилактике перипротезных инфекций в клинической практике (Clinical Practice Guideline on Diagnosis and Prevention of Periprosthetic Joint Infections), разработано Американское обще-

ство специалистов по инфекционным заболеваниям (Infectious Diseases Society of America, IDSA) в 2013 г. [25]. Эти критерии предлагали использовать уровень СРБ и ИЛ-6 в сыворотке, а также СОЭ в качестве исключающих тестов и отмечали умеренную диагностическую значимость показателей синовиальной жидкости и ПЦР. Затем, после ряда работ по сравнению эффективности различных показателей, было опубликовано руководство «Описание перипротезных инфекций тазобедренного и коленного суставов-2018» (2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection) [26]. В соответствии с ним, достоверными признаками ППИ является наличие свища и два положительных результата бактериологического посева синовиальной жидкости до ревизионной операции. Менее значимые критерии включают уровень СРБ >1 мг/дл (2 балла) и D-димера (>860 нг/мл, 2 балла) в сыворотке, СОЭ (>30 мм/ч, 1 балл), количество лейкоцитов (>10000 клеток/мл для острой и >3000 клеток/мл для хронической ППИ, 3 балла), и полиморфноядерных лейкоцитов (>90 и $>80\%$, соответственно, 2 балла), положительные тесты на ЛЭ (++, 3 балла) и альфа-дефензин (отношение сигнала к пороговому значению >1 , 3 балла) и уровень СРБ ($>6,9$ мг/л, 1 балл) в синовиальной жидкости. На основе этих критериев рассчитывают интегральный балльный показатель. В сомнительных случаях при низком значении этого показателя требуется оценка по результатам, полученным в ходе ревизионной операции, например, гистологическая оценка количества PMN (>5 нейтрофилов на поле зрения при увеличении $\times 400$ в пяти различных полях зрения) или бактериологический посев с образцов, взятых в ходе операции.

Валидация этих критериев продемонстрировала их высокую чувствительность (99,5%) и специфичность (97,7%) по сравнению с критериями MSIS (79,3%) [27]. Их важным достоинством является декларирование существования «серой зоны» – клинических случаев, которые нельзя с определенностью считать обусловленными инфекцией или асептическим процессом.

В дальнейшем диагностические критерии ППИ подвергались уточнениям, в частности, приведшим к появлению критериев Европейского общества специалистов в области инфекций костей и суставов (European Bone and Joint Infection Society, EBJS, 2020) [28], продемонстрировавших улучшенную эффективность в сравнительном исследовании [29]. Помимо этого, в ряде работ используются дополнительные маркеры, например, «нейтрофильные внеклеточные ловушки» (NET) в синовиальной жидкости, D-димер, лактат, ЛДГ, глюкоза, общий белок [30, 31], кальпротектин, прокальцитонин [14], β -дефензин 3, кателицидин, фибриноген, фибронектин, пресепсин, а также ряд цитокинов и хемокинов [32], в частности, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17А, CCL3, CCL11, CCL20, OSM, EN-RAGE, MCP-1, ФНО и т.д. Отмечается также применение факторов комплемента [33], Toll-подобных рецепторов, ингибиторов контрольных точек и растворимых, т.е. не связанных с соответствующими клетками, маркеров иммунных клеток, включая LAG-3, CTLA-4,

CD27, CD80, CD28, TIM-3, PD-1, BTLA [34]. В статье Bori et al. обсуждается диагностическая ценность и пороговые критерии гистологической оценки количества PMN в околопротезных тканях при ППИ, вызванных различными патогенами. В частности, указано, что количество PMN может быть повышенено при асептическом ревматоидном артрите и может быть менее 5 в присутствии коагулазонегативных стафилококков и *Cutibacterium acnes*. Расширенная информация об использовании этих и других маркеров ППИ приведена в ряде обзоров [1, 12]. Однако, несмотря на разнообразие исследований, до настоящего времени «золотой стандарт» диагностики ППИ не установлен.

ППИ необходимо дифференцировать от асептических патологических процессов, которые также встречаются при протезировании и могут являться причиной ревизионных операций. Причиной таких состояний могут быть ревматоидный артрит, другие артропатии аутоиммунного генеза, механическое, аллергическое и токсическое (в том числе иммунотоксическое) действие компонентов протеза и микрочастиц, образующихся при его износе, а также реакции на инородные тела и т.д., сопровождающиеся экспрессией воспалительных медиаторов и повреждающим действием клеток иммунной системы [4, 12, 36, 37]. Как указывалось выше, микробиологический анализ не всегда в состоянии явным образом выявить инфекционный агент даже в случае его наличия, и это сильно затрудняет подобную дифференцировку. Вместе с тем, при большинстве асептических патологий основным эффекторным клеточным звеном иммунной системы являются моноциты и макрофаги или, иногда, цитотоксические лимфоциты, а не нейтрофилы, как в случае ППИ [36, 37]. В этой связи определение количества PMN и связанные с ними тесты, в частности, ЛЭ, могут иметь особую диагностическую ценность в интраоперационных условиях [13]. Для дискриминации ППИ и асептических перипротезных патологий ряд авторов также предлагают применять IL-6 [15] и некоторые другие цитокины [36], уровень экспрессии CD64 нейтрофилов в синовиальной жидкости [38], кальпротектин [39], β -дефензин [40], D-лактат [41], а также активность ЛЭ [42]. Применение панели из 92 белков позволило выявить 37 потенциальных маркеров для этой цели, включая CCL20, OSM, EN-RAGE, IL-8 и IL-6 в качестве маркеров ППИ и CSF-1, OPG, MCP-1 и 4E-BP1 в качестве маркеров асептических патологий [32]. Li et al. разработали иммунологический воспалительный групповой показатель (immune-inflammation summary index, IISI), выражаемый как С-реактивный белок \times глобулин \times количество нейтрофилов / [количество лимфоцитов \times альбумин]. Утверждается, что этот показатель превосходит остальные маркеры ППИ (ППК = 0,89) и позволяет надежно дифференцировать ППИ от асептического расшатывания протеза при пороговом значении 1,6 [43].

При проведении ревизионных операций по поводу постимплантационных патологий особую важность имеют интраоперационные тесты, позволяющие принять решение о лечении пациента. Очевидно, что для диагностики ППИ необходимо

видно, что это должны быть простые в проведении, надежные и дешевые экспресс-тесты, позволяющие получить ответ о наличии или отсутствии ППИ в течение нескольких минут. Среди рекомендуемых, такими свойствами обладают тесты на СРБ, альфа-дефензин, ЛЭ и некоторые цитокины, например, IL-6. Вместе с тем, СРБ является неспецифическим маркером воспаления, и в ряде работ отмечена низкая специфичность и высокая частота ложноположительных результатов при его использовании [15, 19]. Следует также учитывать, что диагностическая эффективность биомаркеров может меняться в зависимости от обследуемого сустава. Так, тесты на альфа-дефензин и ЛЭ продемонстрировали пониженную чувствительность при диагностике ППИ в плечевом суставе, количество синовиальной жидкости в котором существенно меньше, чем в тазобедренном или коленном суставах [44].

Альфа-дефензин – это катионный пептид, выделяемый нейтрофилами и некоторыми другими функционально сходными клетками организма при контакте с бактериями, способствующий фагоцитозу и разрушению клеточной стенки бактерий и являющийся маркером местного воспаления, вызванного бактериальными инфекциями. Тест на альфа-дефензин, наряду с ЛЭ, входит в число минорных критериев ППИ согласно 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection [26] и характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью (в различных работах указаны цифры 60-100%) в отношении диагностики ППИ [45, 46]. Он не зависит от вида и вирулентности бактерий, не подвержен влиянию системных воспалительных заболеваний, как СРБ, а также не дает ложных результатов при приеме антибиотиков, как ЛЭ [47]. Поэтому альфа-дефензин в синовиальной жидкости считается одним из предпочтительных маркеров ППИ; фактически, его единственным недостатком по сравнению с ЛЭ является более высокая стоимость анализа. Если для обнаружения ЛЭ достаточно тест-полоски с компонентами цветной реакции, то для анализа дефензина требуется ИФА или ИХТ-тест. Впрочем, этот недостаток может быть нивелирован при массовом производстве и выпуске таких ИХТ-тестов.

Под «лейкоцитарной эстеразой» подразумевают ряд (до 9) ферментов, входящих в состав гранул гранулоцитов (прежде всего нейтрофилов) и цитоплазмы моноцитов и обладающих эстеразной и эластазной активностью. Некоторые из них также обладают протеазной активностью, содержат остаток серина в активном центре и характеризуются определенным родством с сериновыми протеазами, в частности, химотрипсином [48-50].

Тест-полоски для анализа мочи, содержащие сегмент для оценки лейкоцитарной эстеразы, достаточно часто используют для обнаружения бактерий в сыворотке, полостях тела, суставной жидкости и т.д. [14, 51-53]. Положительный результат теста эквивалентен 5-15 и более лейкоцитам в поле зрения. Однако следует учитывать, что такие тест-полоски не адаптированы для анализа синовиальной жидкости, состав которой сильно отличается от состава мочи, в связи с чем возможно получение

неверных результатов [54]. Тем не менее, в ряде работ продемонстрировано, что при перипротезной инфекции чувствительность данного теста в суставной жидкости составляет 66-100%, а специфичность – 50-100% [14, 51-53], что сопоставимо с эффективностью тестов альфа-дефензина и других рекомендуемых показателей [46]. В работе Abdel et al. тест на ЛЭ называют вторым по чувствительности после количества лейкоцитов в синовиальной жидкости [19]. Вместе с тем, подобные расхождения в оценках указывают на желательность разработки теста ЛЭ, адаптированного к синовиальной жидкости или не зависящего от природы исследуемого биологического образца.

Традиционным недостатком теста считается субъективность оценки, которая, впрочем, имеет место далеко не всегда, поскольку существуют фотометры и автоматизированные анализаторы, снимающие данную проблему [55]. Другим недостатком является невозможность нормального прочтения тест-полосок в присутствии крови и клеточного дебриса, образец в таких случаях сначала нужно центрифугировать [56]. Также следует учитывать, что тест на лейкоцитарную эстеразу плохо работает с интактными лейкоцитами и дает положительный результат главным образом при их лизисе.

Тест на ЛЭ может давать ложноположительные результаты в присутствии аскорбиновой кислоты, высоких концентраций белка, глюкозы, имипенема и клавулановой кислоты [47]. Кроме того, на результаты теста могут влиять некоторые другие антибиотики, включая гентамицин, цефалексин, ампициллин, канамицин.

Как указано выше, в качестве альтернативных или использующихся в комплексе с ЛЭ экспресс-маркеров перипротезной инфекции предлагают СОЭ, СРБ, прокальцитонин, D-димер в сыворотке крови, альфа-дефензин, D-лактат, лактатдегидрогеназу (ЛДГ), глюкозу, общий белок в суставной жидкости [30, 31], а также кальпротектин, СРБ, различные цитокины в суставной жидкости и окрашивание образца по Граму [14]. В статье Pezzlo et al. также использовали тест Bac-T-Screen на основе окрашивания сафранином О в качестве альтернативы тест-полоскам с лейкоцитарной эстеразой. Кроме того, в гранулах нейтрофилов и цитоплазме моноцитов содержатся и другие ферменты, которые можно использовать в качестве маркеров наряду с лейкоцитарной эстеразой или вместо нее. К ним относятся, в числе прочего, лизоцим, катепсин G (субстрат – N-сукцинил-аланил-аланил-пролил-фенилаланин-р-нитроанилид), миелопероксидаза (субстраты – гвайякол, краситель fast blue, кристалл-виолет либо 3,3',5,5'-тетраметилбензидин в комбинации с пероксидом водорода), ксантинооксидаза, желатиназа, металлопротеиназы матрикса [58].

Лейкоцитарная эстераза обладает широкой субстратной специфичностью и способна использовать сотни соединений в качестве субстратов. Для аналитических целей наибольшую ценность представляют хромогенные субстраты, к которым относятся различные соединения, содержащие тетразолиевые, азо-, азоиндолоксильные, нафтоловые

вые группы. Для лучшего проявления и фиксации окрашивания в ряде случаев используют соли двух- и трехвалентных металлов, в том числе магния, кальция, бария, висмута, церия и др. [59]. Кроме того, можно использовать соединения, образующие в результате эстеразной реакции п-нитрофенол, который дает желтое окрашивание, например, N-ацетил-L-аланин-п-нитрофениловый сложный эфир, N-ацетил-L-лейцин-п-нитрофениловый сложный эфир, бензилоксикарбонил-L-аланин-п-нитрофениловый сложный эфир [60]. Ряд субстратов и композиций, которые можно использовать для обнаружения лейкоцитов по эстеразной активности, представлен в патентной заявке [61].

В ранних исследованиях лейкоцитарных эстераз отмечена их высокая активность по отношению к нафтол-AS-D-хлорацетату и нафтол-AS-D-ацетату (для гранулоцитарной ЛЭ), а также α-нафтилацетату, α-нафтилбутирату и α-нафтилпропионату (для моноцитарной ЛЭ). Эти субстраты при взаимодействии с диазониевыми и гексазониевыми соединениями (красителями fast garnet GBC, hexazonium pararosanilin и hexazonium new fuchsin) давали окрашенные продукты, обнаруживаемые на электрофорограммах или при цитометрии [48, 49]. Кроме того, описано аналогичное использование β-нафтилацетата с диазо-о-дианизидином [62] или ацетил-D,L-фенилаланин-β-нафтильного сложного эфира [63].

Выводы.

Таким образом, лейкоцитарная эстераза и альфа-дефензин являются оптимальными маркерами ППИ для интраоперационного применения. В качестве подтверждающего постоперационного исследования, позволяющего установить природу и лекарственную резистентность возбудителя, помимо классического микробиологического исследования, предпочтительно использовать мультиплексную ПЦР.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vrancianu CO, Serban B, Gheorghe-Barbu I, et al. The Challenge of Periprosthetic Joint Infection Diagnosis: From Current Methods to Emerging Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(5): 4320. DOI: 10.3390/ijms24054320
- Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(2): 302-45. DOI: 10.1128/CMR.00111-13
- Padegimas EM, Lawrence C, Narzikul AC, et al. Future surgery after revision shoulder arthroplasty: the impact of unexpected positive cultures. *J Shoulder Elbow Surg.* 2017; 26(6): 975-81. DOI: 10.1016/j.jse.2016.10.023
- Lima AL, Oliveira PR, Carvalho VC, et al. Periprosthetic joint infections. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2013; 2013: 542796. DOI: 10.1155/2013/542796
- Peel TN, Busing KL, Choong PF. Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2012; 25(6): 670-6. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32835915db
- Ермаков А.М., Богданова Н.А., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г. Анализ микробного пейзажа у пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава // Гений ортопедии. – 2025. – Т. 31, вып. 3. – С. 307-313. Ermakov AM, Bogdanova NA, Matveeva EL, Gasanova AG. Analiz mikrobnogo pejzazha u pacientov s periproteznoj infekcijej tazobedrennogo sostava [Analysis of the microbial landscape in patients with periprosthetic infection of the hip joint]. Genij ortopedii [Genij Ortopedij]. 2025; 31(3): 307-13. (In Russ.). DOI: 10.18019/1028-4427-2025-31-3-307-313
- Frank BJH, Aichmair A, Simon S, et al. Analysis of Culture Positive First and Second Stage Procedures in Periprosthetic Knee and Hip Joint Infections. *J Arthroplasty.* 2021; 36(6): 2158-64. DOI: 10.1016/j.arth.2021.01.074
- Rajput V, Meek RMD, Haddad FS. Periprosthetic joint infection: what next? *Bone Joint J.* 2022; 104-B(11): 1193-5. DOI: 10.1302/0301-620X.104B11.BJJ-2022-0944
- Uckay I, Lubbeke A, Emonet S, et al. Low incidence of haematogenous seeding to total hip and knee prostheses in patients with remote infections. *J Infect.* 2009; 59(5): 337-45. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.08.015
- Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78(4): 512-23. DOI: 10.2106/00004623-199604000-00005
- Zimmerli W, Moser C. Pathogenesis and treatment concepts of orthopaedic biofilm infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012; 65(2): 158-68. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2012.00938.x
- Piuzzi NS, Klika AK, Lu Q, et al. Periprosthetic joint infection and immunity: Current understanding of host-microbe interplay. *J Orthop Res.* 2024; 42(1): 7-20. DOI: 10.1002/jor.25723
- Любимова Л.В., Пчелова Н.Н., Николаев Н.С., [и др.]. Перимплантная инфекция у пациентов с ревматоидным артритом на примере серии случаев // Гений ортопедии. – 2024. – Т. 30, вып. 4. – С. 552-560. Lyubimova LV, Pchelova NN, Nikolaev NS, et al. Perimplantnaya infekciya u pacientov s revmatoidnym artritom na primere serii sluchaev [Periprosthetic joint infection in patients with rheumatoid arthritis: case series]. Genij ortopedii [Genij Ortopedij]. 2024; 30(4): 552-60. (In Russ.). DOI: 10.18019/1028-4427-2024-30-4-552-560
- Kiss M-O, Masse V; ed by Swiatkowska I. Biomarkers of periprosthetic joint infection; Biomarkers of Hip Implant Function. Elsevier Inc. 2023; 167-203. DOI: 10.1016/B978-0-12-821596-8.00002-1
- Tubb CC, Polkowksi GG, Krause B. Diagnosis and Prevention of Periprosthetic Joint Infections. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020; 28(8): e340-e8. DOI: 10.5435/JAAOS-D-19-00405
- van Schaik TJA, de Jong LD, van Meer MPA, et al. The concordance between preoperative synovial fluid culture and intraoperative tissue cultures in periprosthetic joint infection: a systematic review. *J Bone Jt Infect.* 2022; 7(6): 259-67. DOI: 10.5194/bji-7-259-2022
- Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med.* 2007; 357(7): 654-63. DOI: 10.1056/NEJMoa061588
- De Vecchi E, Bortolin M, Signori V, et al. Treatment With Dithiothreitol Improves Bacterial Recovery From Tissue Samples in Osteoarticular and Joint Infections. *J Arthroplasty.* 2016; 31(12): 2867-70. DOI: 10.1016/j.arth.2016.05.008
- Abdel Karim M, Andrawis J, Bengoa F, et al. Hip and Knee Section, Diagnosis, Algorithm: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty.* 2019; 34 (2S): S339-S50. DOI: 10.1016/j.arth.2018.09.018
- Петухова И.Н., Соколовский А.В., Григорьевская З.В., [и др.]. Инфекции, связанные с установкой инородных материалов (протезы, сетки, имплантаты) // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, вып. 3. – С. 57-60. Petuhova IN, Sokolovskij AV, Grigor'evskaya ZV, et al. Infekcii, svyazannye s ustanovkoj inorodnyh materialov (protezy, setki, implantaty) [Infections associated with the installation of foreign materials (prostheses, meshes, implants)]. Zlokachestvennye opuholi [Malignant tumors]. 2017; (3s1): 57-60. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2017-3s1-57-60

21. Kates SL, Owen JR, Beck CA, et al. Dilution of humoral immunity: Results from a natural history study of healthy total knee arthroplasty patients. *J Orthop Res.* 2024; 42(12): 2835-43. DOI: 10.1002/jor.25942
22. Sigmund IK, Windhager R, Sevelda F, et al. Multiplex PCR Unyvero i60 ITI application improves detection of low-virulent microorganisms in periprosthetic joint infections. *Int Orthop.* 2019; 43(8): 1891-8. DOI: 10.1007/s00264-018-4136-z
23. Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Parvizi J. Can next generation sequencing play a role in detecting pathogens in synovial fluid? *Bone Joint J.* 2018; 100-B (2): 127-33. DOI: 10.1302/0301-620X.100B2.BJJ-2017-0531.R2
24. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469 (11): 2992-4. DOI: 10.1007/s11999-011-2102-9
25. Osmor DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013; 56(1): e1-e25. DOI: 10.1093/cid/cis803
26. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty.* 2018; 33 (5): 1309-14 e2. DOI: 10.1016/j.arth.2018.02.078
27. Mont MA, Backstein DJ, Krebs VE, et al. Evidence-Based Validation of Diagnostic Criteria for Periprosthetic Joint Infection: A Major Step Forward! *J Arthroplasty.* 2018; 33 (5): 1307-8. DOI: 10.1016/j.arth.2018.02.084
28. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2021; 103-B (1): 18-25. DOI: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1
29. Sigmund IK, Luger M, Windhager R, McNally MA. Diagnosing periprosthetic joint infections: a comparison of infection definitions: EBJIS 2021, ICM 2018, and IDSA 2013. *Bone Joint Res.* 2022; 11(9): 608-18. DOI: 10.1302/2046-3758.119.BJR-2022-0078.R1
30. Chisari E, Parvizi J. Accuracy of blood-tests and synovial fluid-tests in the diagnosis of periprosthetic joint infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020; 18(11): 1135-42. DOI: 10.1080/14787210.2020.1792771
31. Lenski M, Scherer MA. Diagnostic potential of inflammatory markers in septic arthritis and periprosthetic joint infections: a clinical study with 719 patients. *Infect Dis (Lond).* 2015; 47(6): 399-409. DOI: 10.3109/00365548.2015.1006674
32. Fisher CR, Salmons HI, Mandrekar J, et al. A 92 protein inflammation panel performed on sonicate fluid differentiates periprosthetic joint infection from non-infectious causes of arthroplasty failure. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 16135. DOI: 10.1038/s41598-022-20444-9
33. Froschen FS, Schell S, Wimmer MD, et al. Synovial Complement Factors in Patients with Periprosthetic Joint Infection after Undergoing Revision Arthroplasty of the Hip or Knee Joint. *Diagnostics (Basel).* 2021 Mar 4; 11(3): 434. DOI: 10.3390/diagnostics11030434
34. Jubel JM, Randau TM, Becker-Gotot J, et al. sCD28, sCD80, sCTLA-4, and sBTLA Are Promising Markers in Diagnostic and Therapeutic Approaches for Aseptic Loosening and Periprosthetic Joint Infection. *Front Immunol.* 2021; 12: 687065. DOI: 10.3389/fimmu.2021.687065
35. Bori G, McNally MA, Athanasou N. Histopathology in Periprosthetic Joint Infection: When Will the Morphomolecular Diagnosis Be a Reality? *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 1412701. DOI: 10.1155/2018/1412701
36. Goodman SB, Gallo J, Gibon E, Takagi M. Diagnosis and management of implant debris-associated inflammation. *Expert Rev Med Devices.* 2020; 17(1): 41-56. DOI: 10.1080/17434440.2020.1702024
37. Chen A, Kurmis AP. Understanding immune-mediated cobalt/chromium allergy to orthopaedic implants: a meta-synthetic review. *Arthroplasty.* 2024; 6(1): 1. DOI: 10.1186/s42836-023-00227-x
38. Qin L, Wang H, Zhao C, et al. Serum and Synovial Biomarkers for Distinguishing Between Chronic Periprosthetic Joint Infections and Rheumatoid Arthritis: A Prospective Cohort Study. *J Arthroplasty.* 2022; 37 (2): 342-6. DOI: 10.1016/j.arth.2021.09.009
39. Alkadhem MF, Jutte PC, Wouthuyzen-Bakker M, Muller Kobold AC. Analytical and clinical considerations of synovial fluid calprotectin in diagnosing periprosthetic joint infections. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2025; 62(3): 228-39. DOI: 10.1080/10408363.2025.2463634
40. Fernandez-Torres J, Zamudio-Cuevas Y, Martinez-Flores K, et al. beta-Defensin versus conventional markers of inflammation in periprosthetic joint infection: a retrospective study. *PeerJ.* 2024; 12: e18560. DOI: 10.7717/peerj.18560
41. Карбышева С., Ренц Н., Ермак К., [и др.]. Новые методы диагностики перипротезной инфекции // Травматология и ортопедия России. – 2019. – №4. – С.56-63. Karbysheva S, Renz N, Yermak K, et al. Novye metody diagnostiki periproteznoj infekcii [New Methods in the Diagnosis of Prosthetic Joint Infection]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2019; 4; 56-63. (in Russ) DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-56-63
42. Tischler EH, Plummer DR, Chen AF, et al. Leukocyte Esterase: Metal-on-Metal Failure and Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2016; 31(10): 2260-3. DOI: 10.1016/j.arth.2016.03.012
43. Li Z, Maimaiti Z, Fu J, et al. The superiority of immune-inflammation summary index for diagnosing periprosthetic joint infection. *Int Immunopharmacol.* 2023; 118: 110073. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110073
44. Unter Ecker N, Koniker A, Gehrk T, et al. What Is the Diagnostic Accuracy of Alpha-Defensin and Leukocyte Esterase Test in Periprosthetic Shoulder Infection? *Clin Orthop Relat Res.* 2019; 477(7): 1712-8. DOI: 10.1097/CORR.00000000000000762
45. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472 (11): 3254-62. DOI: 10.1007/s11999-014-3543-8
46. Chen Y, Kang X, Tao J, et al. Reliability of synovial fluid alpha-defensin and leukocyte esterase in diagnosing periprosthetic joint infection (PJI): a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2019; 14 (1): 453. DOI: 10.1186/s13018-019-1395-3
47. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infection outperforms the leukocyte esterase test strip. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473 (1): 198-203. DOI: 10.1007/s11999-014-3722-7
48. Rindler R, Hortnagl H, Schmalzl F, Braunsteiner H. Hydrolysis of a chymotrypsin substrate and of naphthol AS-D chloroacetate by human leukocyte granules. *Blut.* 1973; 26(4): 239-49. DOI: 10.1007/BF01631788
49. Rindler-Ludwig R, Schmalzl F, Braunsteiner H. Esterases in human neutrophil granulocytes: evidence for their protease nature. *Br J Haematol.* 1974; 27(1): 57-64. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1974.tb06774.x
50. Janoff A, Basch RS. Further studies on elastase-like esterases in human leukocyte granules. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1971; 136(4): 1045-9. DOI: 10.3181/00379727-136-35424
51. Kelley DE, Schnobrich MR, Gayer S, et al. Leukocyte Esterase Reagent Strips for Stall-Side Diagnosis of Endometritis in Mares. *J Equine Vet Sci.* 2019; 81: 102672. DOI: 10.1016/j.jevs.2019.01.009
52. Shafay R, McClatchie W, Chettiar K, et al. Use of leucocyte esterase reagent strips in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2015; 97-B (9): 1232-6. DOI: 10.1038/s00301-620X.97B9.34910
53. Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93 (24): 2242-8. DOI: 10.2106/JBJS.J.01413
54. Deirmengian CA, Liang L, Rosenberger JP, et al. The Leukocyte Esterase Test Strip Is a Poor Rule-Out Test for Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2018; 33(8): 2571-4. DOI: 10.1016/j.arth.2018.03.005
55. Zheng QY, Ren P, Cheng L, et al. Leukocyte Esterase Strip Quantitative Detection Based on RGB Photometry is a Probable Method to Diagnose Periprosthetic Joint Infection: An Exploratory Study. *Orthop Surg.* 2023; 15(4): 983-92. DOI: 10.1111/os.13667
56. Ruangsomboon P, Chinprasertsuk S, Khejonnit V, Chareancholvanich K. Effect of Depth of Centrifuged Synovial Fluid on Leukocyte Esterase Test for Periprosthetic Joint Infection. *J Orthop Res.* 2017; 35(11): 2545-50. DOI: 10.1002/jor.23561
57. Pezzlo MT, Wetkowska MA, Peterson EM, de la Maza LM. Detection of Bacteriuria and Pyuria Within Two Minutes. *J Clin Microbiol.* 1985; 21(4): 578-81.

- DOI: 10.1128/jcm.21.4.578-581.1985
58. Mota FAR, Pereira SAP, Araújo ARTS, et al. Biomarkers in the diagnosis of wounds infection: An analytical perspective. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2021; 143: 116405.
DOI: 10.1016/j.trac.2021.116405
59. Dikow A, Gossrau R. Histochemical demonstration of non-specific esterases and non-specific acid phosphatases using menadiol substrates. *Acta Histochem*. 1990; 88: 167-74.
DOI: 10.1016/S0065-1281(11)80129-7
60. Janoff A. Alanine p-Nitrophenyl Esterase Activity of Human Leucocyte Granules. *Biochem J*. 1969; 114: 157-9.
DOI: 10.1042/bj1140157
61. Corey PF, Pendergrass JH, Skjold AC, et al; Composition and test device for determining the presence of leukocytes, esterase and protease in a test sample. USA patent EP 0157326 A2. 1985. 25/03/85.
62. Andersen V, Sölvsten S. Esterase activity of leucocyte proteins and their labelling with radioactive diisopropylfluorophosphate. *Experientia*. 1963; 19(5): 257-8.
DOI: 10.1007/BF02151368
63. Becker EL, Ward PA. Esterases of the polymorphonuclear leukocyte capable of hydrolyzing acetyl DL-phenyl-alanine beta-naphthyl ester. Relationship to the activatable esterase of chemotaxis. *J Exp Med*. 1969; 129(3): 569-84.
DOI: 10.1084/jem.129.3.569

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ИЛЬЯСОВ ПАВЕЛ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID: 0000-0002-1532-0272, SCOPUS Author ID: 6507139133, канд. биол. наук, e-mail: p.v.ilyasov@samsmu.ru ; научный сотрудник Лаборатории разработки и экспертизы новых медицинских изделий *in vitro* Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89.

ГРИБКОВА ОЛЬГА ВИТАЛЬЕВНА, ORCID: 0000-0003-2247-1754, SCOPUS Author ID: 57200001393, канд. биол. наук, e-mail: o.v.gribkova@samsmu.ru ; научный сотрудник Лаборатории иммунологических методов исследования Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89.

ВОРОНОВА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID: 0009-0008-8907-9785, e-mail: e.voronoa@mclinics.ru ; биолог лаборатории молекулярной диагностики, АО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и дитя», Россия, 443067, Самара, ул. Энтузиастов, 29.

КУДАШЕВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ, ORCID: 0000-0001-8002-7294, SCOPUS Author ID: 57191981656, докт. мед. наук, доцент, e-mail: d.s.kudashev@samsmu.ru ; доцент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89.

СЕФЕДИНОВА МАРИЯ ЮРЬЕВНА, ORCID: 0000-0003-4059-3325, SCOPUS Author ID: 58598519600, e-mail: m.yu.sefedinova@samsmu.ru ; ассистент кафедры общей хирургии и хирургических болезней, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89.

УЛИВАНОВА ВИКТОРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID: 0009-0001-1345-930X, SCOPUS Author ID: 59130181700, e-mail: v.a.ulivanova@samsmu.ru ; специалист Лаборатории разработки и экспертизы новых медицинских изделий для диагностики *in vitro* Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89.

КОЗЛОВ АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID: 0000-0001-9384-6854, SCOPUS Author ID: 57201197110, канд. мед. наук, e-mail: a.v.kozlov@samsmu.ru ; заведующий Лабораторией молекулярной патологии Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89. (Автор, ответственный за переписку).

ЛЯМИН АРТЕМ ВИКТОРОВИЧ, ORCID: 0000-0002-5905-1895, SCOPUS Author ID: 55066363500, докт. мед. наук, доцент, e-mail: a.v.lyamin@samsmu.ru ; директор Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89.

ABOUT THE AUTHORS:

PAVEL V. ILIASOV, ORCID: 0000-0002-1532-0272, SCOPUS Author ID: 6507139133, Cand. sc. biol., e-mail: p.v.ilyasov@samsmu.ru ; Researcher at the Laboratory of Development and Expertise of New Medical Devices for *in vitro* Diagnostics, Research and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya str., 443099 Samara, Russia.

OLGA V. GRIBKOVA, ORCID: 0000-0003-2247-1754, SCOPUS Author ID: 57200001393, Cand. sc. biol., e-mail: o.v.gribkova@samsmu.ru ; Researcher at the Laboratory of Immunological Research Methods of Research and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya str., 443099 Samara, Russia.

ELENA A. VORONOVA, ORCID: 0009-0008-8907-9785, e-mail: e.voronoa@mclinics.ru ; Biologist at the Laboratory of Molecular Diagnostics, JSC Medical Company IDK, Mother-and-Child Group of Companies, 29 Entuziastov str., 443067 Samara, Russia.

DMITRY S. KUDASHEV, ORCID: 0000-0001-8002-7294, SCOPUS Author ID: 57191981656, Dr. sc. med., Associate Professor, e-mail: d.s.kudashev@samsmu.ru ; Associate Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after A.F. Krasnov, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya str., 443099 Samara, Russia.

MARIA YU. SEFEDINOVA, ORCID: 0000-0003-4059-3325, SCOPUS Author ID: 58598519600, e-mail: m.yu.sefedinova@samsmu.ru ; Assistant Professor at the Department of General Surgery and Surgical Diseases, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya str., 443099 Samara, Russia.

VIKTORIA A. ULIVANOVA, ORCID: 0009-0001-1345-930X, SCOPUS Author ID: 59130181700, e-mail: v.a.ulivanova@samsmu.ru ; Specialist at the Laboratory of Development and Expertise of New Medical Devices for *in vitro* Diagnostics, Research and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya str., 443099 Samara, Russia.

ANDREI V. KOZLOV, ORCID: 0000-0001-9384-6854, SCOPUS Author ID: 57201197110, Cand. sc. med., e-mail: a.v.kozlov@samsmu.ru ; Head of the Laboratory of Molecular Pathology, Research and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya str., 443099 Samara, Russia. (Corresponding Author).

ARTEM V. LYAMIN, ORCID: 0000-0002-5905-1895, SCOPUS Author ID: 55066363500, Dr. sc. med., Associate Professor, e-mail: a.v.lyamin@samsmu.ru ; Head of the Research and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya str., 443099 Samara, Russia.